

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

4

EP99 / 8042

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 24 NOV 1999

WIPO

PCT

Bescheinigung

Die LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH in Neuwied/Deutschland hat eine
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Vorrichtung für eine transdermale und phonophoretische
Kombinationsbehandlung und ihre Verwendung in einem
Verfahren zur medizinischen Anwendung"

am 3. November 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
A 61 L und A 61 M der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 19. August 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Wöhner

Patentzeichen: 198 50 517.5

**Vorrichtung für eine transdermale und phonophoretische
Kombinationsbehandlung und ihre Verwendung in einem
Verfahren zur medizinischen Anwendung.**

5

Beschreibung

10

Die Erfindung betrifft die transdermale Applikation von Arzneistoffen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger, anfänglicher Behandlung mittels Ultraschall sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung, wobei die Wirkung des TTS ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform zur Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen.

15

20

Den zweifellos großen Vorteilen, die die transdermale Applikation von Arzneistoffen (pharmazeutischen Wirkstoffen, Pharmaka) aufweist, steht oft als Nachteil nicht nur die qualitative und quantitative Limitierung der Arzneistoffmenge gegenüber, die über die Haut aufgenommen werden kann, sondern auch, daß die Resorption durch die Haut nur mit großer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Dem Fachmann ist bekannt, daß die Haut kein Resorptionsorgan ist, sondern vielmehr die Aufgabe hat, das Eindringen von Fremdkörpern, also auch von Arzneistoffen, zu verhindern.

25

Da dem Fachmann dieser Tatbestand bekannt ist, wurde der Begriff der sogenannten lag-time geprägt. Hierunter versteht man die Zeit, die zwischen der ersten Applikation eines transdermal applizierbaren Arzneimittels (z. B. eines TTS) und dem ersten Auftreten einer meßbaren Plasmakonzentration

bzw. dem ersten Auftreten der erwarteten physiologischen Wirkung des Pharmakons liegt. Diese lag-time ist dann besonders kritisch, wenn ein Arzneistoff nicht nur chronisch zur Daueranwendung, d. h. über einen längeren Zeitraum appliziert werden soll, sondern wenn gleichzeitig auch
5 gefordert ist, daß seine Wirkung möglichst unmittelbar nach der ersten Applikation des Arzneimittels eintritt, z. B. bei der Gabe von zentral wirksamen Schmerzmitteln.

Zwar läßt sich die nachteilige lag-time dadurch umgehen bzw. verkürzen, daß man bei der erstmaligen Applikation eines TTS zusätzlich ein
10 Arzneimittel mit schneller Wirkstofffreisetzung verabreicht, z. B. eine orale Arzneiform oder eine intravenöse Injektion. Eine solche kombinierte Applikation verschiedenartiger Arzneimittel ist jedoch nicht unproblematisch, da der Sinn eines TTS in der systemgesteuerten Arzneistoffabgabe liegt.
15 Das bedeutet, daß der Wirkstoff eben nicht schnell freigesetzt werden soll.

Daher wurde gleichzeitig mit Beginn der Entwicklung der Therapien mittels dermalen bzw. transdermalen Applikation nach Wegen gesucht, die Penetrationsfähigkeit bzw. -geschwindigkeit von Pharmaka durch die Haut
20 zu erhöhen. Ein Lösungsansatz wurde zunächst in der Entwicklung von Penetrationsförderern (Enhancern) gesehen, die den Arzneimitteln zur dermalen bzw. transdermalen Applikation zugefügt werden. Diese Substanzen verändern zumindest für einen kurzen Zeitraum tieferliegende Hautstrukturen und können in ungünstigen Fällen zu unerwünschten
25 Nebeneffekten führen.

Andere Möglichkeiten zur Erhöhung der Resorptionsrate von Arzneistoffen bestehen im Entfernen des Stratum corneums durch Laserbehandlung oder
30 durch wiederholtes Aufkleben und Abreißen von Klebestreifen, dem sogenannten Stripping. Diese beiden Behandlungsmethoden verkürzen zwar ebenfalls die lag-time, bei diesen Verfahren ist jedoch nachteilig, daß nicht

nur das erwünschte Penetrieren des Arzneistoffs, sondern daß auch ein unerwünschtes Eindringen anderer Bestandteile des Arzneimittels, sowie von Mikroorganismen wie Bakterien und Pilzsporen in den menschlichen Körper erleichtert wird.

5

Ein weiterer Weg, die dermale Resorptionsgeschwindigkeit zu verbessern, besteht in der Anwendung von Strom. Dieses unter dem Begriff Iontophorese bekannte Verfahren kann, wie dem medizinischen Fachmann bekannt ist, nicht schmerzfrei angewandt werden.

10

Ebenfalls nicht schmerzfrei angewandt werden kann das sogenannte Stachelpflaster. Diese Form eines dermalen Arzneimittels wird mit Kanülen, die die Hornhaut durchdringen, am Körper fixiert. Die Wirkstoffabgabe erfolgt durch die Kanülen, die gleichzeitig als Fixierhilfe dienen. Es ist offensichtlich, daß hierbei nicht mehr von dermalen Applikation im klassischen Sinne des Wortes die Rede sein kann, sondern von subkutaner Injektion eines Arzneistoffs, mit all ihren bekannten Nachteilen (Notwendigkeit von sterilen Kanülen, keine protahierte Abgabe etc.).

15

20

Eine auf den ersten Blick interessante Alternative stellt die sogenannte Phonophorese oder Sonophorese dar. Darunter versteht man die Einschleusung von Arzneistoffen durch die lebende Haut in darunter gelegene Gewebe mittels Ultraschall. Über eine Anzahl von verschiedenen Studien in Orthopädie und Sportmedizin hinaus ist eine routinemäßige therapeutische Anwendung nicht bekannt.

25

In den meisten in-vivo Studien wurden als aktive Prinzipien Vitamine wie Thiamin und Ascorbinsäure, Antiphlogistica, Insulin, Antibiotica, Chemotherapeutica und Lokalanästhetica eingesetzt. Als Applikationsform wurden dabei Lösungen oder halbfeste Formulierungen wie Salben und Gele verwendet, die mit stationären Ultraschallquellen kombiniert wurden.

30

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von dermalen oder transdermalen therapeutischen Systemen (TTS, z. B. vom Reservoir- oder Matrixtyp) in Kombination mit einer Ultraschallquelle. Es ist bislang nicht bekannt, daß in-vivo Studien dieser Art durchgeführt wurden.

5

Die Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneimittels und eines Verfahrens für die transdermale Verabreichung von Arzneistoffen, wobei die oben geschilderte lag-time so weit verkürzt wird, daß die physiologische Wirkung des Arzneistoffs nach transdormaler Applikation unmittelbar bzw. mit einer akzeptablen, d. h. wesentlich verkürzten lag-time einsetzt.

10

Weiterhin besteht die Aufgabe darin, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, um Patienten mit chronischen Schmerzen eine Dauerbehandlung mit zentral wirksamen Analgetika zu ermöglichen, die ohne bzw. mit sehr kurzer lag-time beginnt. Gleichzeitig sollen die Nachteile der im Stand der Technik bekannten sonophoretischen Vorrichtungen und Verfahren vermieden werden.

15

20

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Vorrichtung zur transdermalen Therapie, die ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) mit einem darin enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff und eine Ultraschallquelle umfaßt. Eine besondere Ausführungsform dieser Vorrichtung enthält einen Wirkstoff, der eine derart geringe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit (Permeationsgeschwindigkeit) besitzt, daß die alleinige Applikation eines solchen TTS nicht zur Erreichung einer physiologischen Wirkung ohne bzw. innerhalb einer akzeptablen, d. h. ausreichend kurzen lag-time erreicht wird. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Vorrichtung zusätzlich ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung, z. B. ein Kontaktgel.

25

30

Durch die Erfindung wird weiterhin ein Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs, insbesondere eines mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, zur Verfügung gestellt, das die Schritte:

- 5 1.) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
- 2.) die Behandlung dieses auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, sowie
- 3.) das Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden
10 Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung umfaßt.

In einer besonderen Ausführungsform wird ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel, z. B. ein Kontaktgel nach dem Aufkleben
15 des den Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut auf dieses Pflaster aufgetragen. Die besagte Anfangsphase beginnt unmittelbar nach Applikation des Pflasters auf der Haut des Patienten.

Die Erfindung beschreibt weiterhin eine neuartige Verwendung eines
20 transdermal applizierbaren Wirkstoffs zur Herstellung eines Arzneimittels, welches in einer Transdermaltherapie zur Anwendung kommt, bei der in einer Anfangsphase eine Ultraschallbehandlung des applizierten Arzneimittels erfolgt und während einer nachfolgenden Dauerphase der Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung aus diesem Arzneimittel
25 an und durch die Haut des Patienten abgegeben wird.

Schließlich stellt die Erfindung eine neue Verwendung von Ultraschall zur Verfügung, die in einer transdermalen Therapie zum Einsatz kommt. Hierbei
30 wird der Ultraschall in einer Anfangsphase auf das applizierte TTS übertragen, während in einer nachfolgenden Dauerphase die weitere Behandlung mit Ultraschall abgesetzt wird. Auch hier kann in einer

besonderen Ausführungsform die zusätzliche Verwendung eines Kontaktgels eine verbesserte Entfaltung des Ultraschalls auf dem Hautareal unter dem TTS ermöglichen.

5 Die vorliegende Erfindung ist um so erstaunlicher, als in der Patentliteratur zwar zahlreiche sonophoretische Systeme beschrieben sind, in denen die Nachteile der Ultraschallbehandlung, z. B. die fehlende Transportfähigkeit, jedoch keine Berücksichtigung finden. Es überrascht daher keinesfalls, daß
10 ein sonophoretisches System bisher aufgrund dieser Nachteile weder Eingang in die praktisch angewendeten ärztlichen Therapieformen gefunden hat, noch daß die Zulassung eines sonophoretischen Systems beantragt oder erteilt wurde.

Die Kombinationsbehandlung mittels TTS und einer anfänglichen
15 Behandlung durch Ultraschall, ggf. mit Kontaktgel, sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung stellt somit ein völlig neues Konzept zur Dauerbehandlung eines Patienten dar, wobei die Wirkung ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Grundsätzlich kann diese Therapieform bei jeder Dauerbehandlung, die eine
20 kontinuierliche Wirkstoffresorption erfordert, eingesetzt werden. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform bei der Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen. Die gestellte Aufgabe wird somit in optimaler Weise gelöst.

25 Im nachfolgenden sollen die verwendeten Fachbegriffe näher erläutert werden.

Dem Fachmann ist der Begriff Arzneimittel (engl.: medicament) bekannt. Hierunter versteht man Stoffe oder Stoffgemische für die Human- oder
30 Tiermedizin. Sie bestehen aus dem oder den pharmazeutische Wirkstoffen

(Arzneistoff, Pharmakon) sowie weiteren üblichen Bestandteilen, die diesen Wirkstoff pharmazeutisch verwendbar machen.

5 Die pharmazeutischen Wirkstoffe, die erfindungsgemäß genutzt werden können, sind solche, die transdermal applizierbar sind. Insbesondere zählen auch die transdermal applizierbaren Wirkstoffe dazu, die eine vergleichsweise geringe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit besitzen und folglich bei ihrer transdermalen Anwendung eine hohe lag-time verursachen.

10 Zur Applikation auf der Haut oder auf Schleimhäuten (z. B. Nase, Auge, Mund, Magen) sind Salben, die Gele von plastischer Verformbarkeit darstellen, geeignet, ebenso Pasten, die als Salben mit hohem Feststoffanteil bezeichnet werden können.

15 Unter einem transdermalen therapeutischen System (TTS) soll nach Zaffaroni „eine Arzneistoff enthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt“ (zitiert nach Heilmann, therapeutische Systeme –
20 Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung, 4. Auflage, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart 1984, Seite 26) verstanden werden, wobei im vorliegenden Fall der Anwendungsort die Haut ist. Der Aufbau von transdermalen Systemen ist dem Fachmann bekannt, z. B. aus Y. W. Chien: „Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic
25 Systems“, in: Transdermal Controlled Systemic Medications, ed. by Y. W. Chien, Marcel Dekker, Inc., New York 1987.

Schutzrechte, in denen der grundsätzliche Aufbau beschrieben wird, sind beispielsweise DE 33 15 272, DE 38 43 239, EP 261 402, US 3,598,122.

30 Wird ein transdermales therapeutisches System auf die Haut eines Patienten appliziert, so soll der Wirkstoff abgegeben werden, um beim

Patienten topisch (d. h. lokal oder regional) oder systemisch wirksam zu werden. Arzneiformen dieser Art werden bereits therapeutisch genutzt. Sie sind meist schichtenförmig aufgebaut und bestehen im einfachsten Falle aus einer Rückschicht, einem selbstklebenden Wirkstoffreservoir, ggf. mit einer
5 zusätzlichen die Freisetzungsgeschwindigkeit kontrollierenden Membran und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, die vor der Applikation zu entfernen ist. Als Wirkstoffe werden Substanzen verwendet, die ohne oder mit Steuermembran auf der Haut appliziert eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen. Stoffe mit lokaler Wirkung sind z. B. Antitranspirantia,
10 Fungizide, Bakterizide und Bakteriostatika. Stoffe mit systemischer Wirkung sind beispielsweise Antibiotika, Hormone, Antipyretika, Antidiabetika, Koronardilatoren, herzwirksame Glykoside, Spasmolytika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Migränemittel, Kortikoide, Kontrazeptiva, Antirheumatika, Anticholinergica, Symphatolytica, Symphatomimetika, Vasodilatoren,
15 Anticoagulantien und Analgetika.

Mit Analgetika sind im Sinne der vorliegenden Erfindung Arzneistoffe gemeint, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern oder unterdrücken. Hierzu zählen insbesondere zentral angreifende, stark
20 wirkende Analgetika (Hypnoanalgetika, Opiate). Zu dieser Gruppe von pharmazeutischen Wirkstoffen zählen u. a. Morphin, Heroin und weitere Derivate des Morphins; Dihydromorphin-Derivate wie Hydromorphon, Oxycodon; Morphinan-Derivate wie Levorphanol, Buprenorphin; Analgetika der Pethidin-Gruppe wie Pethidin, Ketobemidon; Methadon und Derivate wie
25 Levomethadon, Dextromoramid; Fentanyl und seine Derivate; Benzomorphan-Derivate wie Pentazocin; und Phenylaminocyclohexenyl-Derivate wie Tilidin.

Es liegt auf der Hand, daß die praktische Anwendung der vorliegenden
30 Erfindung von besonderer Bedeutung für die Gabe von Analgetika ist, da es im akuten Schmerzzustand für den Patienten unzumutbar ist, bis zum Ende

der lag-time zu warten, bis die Wirkung des Arzneimittels einsetzt. In einem solchen Fall kommt als akzeptable lag-time ein Zeitraum von bis zu wenigen Minuten in Frage.

- 5 Mit einem die Übertragung von Ultraschall verbessernden Mittel ist ein Stoff oder eine Stoffmischung gemeint, die die Ausbreitung von Ultraschallwellen ermöglicht, erleichtert oder eine Intensitätsabschwächung vermindert oder verhindert. Zu solchen Stoffen bzw. Stoffgemischen zählen z. B. Kontaktgele wie z.B. Kontaktgel gemäß DAB 10.

- 10 Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur transdermalen Therapie, umfasst ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und eine Schallquelle für Ultraschall. In einer besonderen Ausführungsform enthält die Vorrichtung
- 15 weiter ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung. Ein solches, die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel ist z. B. ein wäßriges Kontaktgel. In weiteren Ausführungsformen enthält das TTS eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers, eine poröse Schicht oder eine Schicht aus einem Hydrogel. Die Vorrichtung kann als pharmazeutischen Wirkstoff
- 20 mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum enthalten. Der in der erfindungsgemäßen Vorrichtung enthaltene Wirkstoff kann aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin,
- 25 Ketobemidon, Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt sein.

- Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine Ultraschallquelle enthalten, die Ultraschall in einem Frequenzbereich von 20 kHz bis 10 MHz erzeugt. In
- 30 einer bevorzugten Ausführungsform wird Ultraschall in einem

Frequenzbereich von 40 kHz bis 1 MHz erzeugt wird. In einer besonders bevorzugten Vorrichtung wird Ultraschall in einem Frequenzbereich von 800 kHz bis 1 MHz erzeugt wird. Die Intensität des verwendeten Ultraschalls liegt zwischen 0,1 bis 3 W/cm².

- 5 Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in der transdermalen Therapie, welche eine Anfangsphase, bei der als Folge einer
- 10 Ultraschallbehandlung der transdermal applizierbare Wirkstoff eine erhöhte Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, und eine nachfolgende Dauerphase umfaßt, bei der der transdermal applizierbare Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung an und durch die Haut abgegeben wird. In einer besonderen Ausführungsform ist das Arzneimittel ein Transdermales Therapeutisches Systems (TTS). Ein solches TTS kann eine
- 15 druckempfindliche Haftkleberschicht, eine poröse Schicht oder eine Hydrogelschicht besitzen.

- In einer besonderen Ausführungsform kann die transdermale Therapie dadurch gekennzeichnet sein, daß sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt. In einer bevorzugten
- 20 Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10
- 25 Minuten.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz, besonders

bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz, ausgeführt.

Erfindungsgemäß wird die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3,0 W/cm² ausgeführt. In einer bevorzugten Form der Erfindung wird die transdermale Therapie zur Behandlung von Schmerzen angewandt, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin verwendet. In einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel eingesetzt, was z. B. ein wäßriges Kontaktgel sein kann.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, welches die Schritte: a) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut, b) Behandlung des auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, und c) Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung umfasst.

In einer Ausführungsform stellt das im Verfahren verwendete Pflaster ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) dar. Geeignete Pflaster können eine Schicht mit einem druckempfindlichen Haftkleber, eine poröse Schicht oder eine Schicht enthaltend ein Hydrogel, enthalten. Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt eine Anfangsphase, die sich über einen

Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten, bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten, besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten und ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt. Die anschließende Dauerbehandlung kann
5 sich über einen Zeitraum von einem bis mehreren, z. B. 3 oder 7 Tagen erstrecken.

In einer Ausführungsform des Verfahrens wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz und in einer besonders bevorzugten Ausführungsform mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt. Erfindungsgemäß wird in dem Verfahren die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3 W/cm² ausgeführt.

15 In dem Verfahren kann zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschallwellen verbesserndes Mittel auf das auf der Haut des Patienten haftende Pflaster aufgebracht werden. Ein solches die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel kann ein wäßriges Kontaktgel sein.

20 In einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird dieses zur Behandlung von Schmerzen angewendet. Bei diesen Schmerzen kann es sich um chronische und / oder akute Schmerzzustände handeln.

In einer Ausführungsform des Verfahrens ist der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum.
25 In einer weiteren Ausführungsform dieses Verfahrens wird der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin,

Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt.

5 Weiterhin bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung von Ultraschall zur Erhöhung der Hautdurchdringungsgeschwindigkeit eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs in einem Verfahren zur transdermalen Therapie, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß in einer Anfangsphase Ultraschall auf den in Kontakt zur Haut befindlichen Wirkstoff wirkt, und in einer nachfolgenden Dauerphase die Ultraschallbehandlung des Wirkstoffs
10 abgesetzt wird.

Beispiele

Die Erfindung wird durch folgendes Beispiel erläutert :

Je ein Buprenorphin enthaltendes TTS, wie in der DE 39 39 376
15 beschrieben, wird auf ein Stück Humanhaut geklebt. Haut und TTS werden auf eine sogenannte Franz'sche Diffusionszelle plaziert. Ein TTS, im weiteren Probe A genannt, wird mit Kontaktgel, Carbopol DAB 10, bestrichen. Diese Probe A wird 15 Minuten lang mit Ultraschall behandelt (Gerät: Nemectroson, Modell 2, der Fa. Nemectroson GmbH, Karlsruhe;
20 Intensität 1,5 Watt/cm², Betriebsart 10 %, 100 Hertz). Die Probe B wird nicht mit Ultraschall behandelt.

Nach 1 bzw. 2 bzw. 3 Stunden wird im Akzeptormedium der Franz'schen Diffusionszelle die Konzentration von Buprenorphinbase bestimmt und
25 daraus die Resorptionsrate ermittelt. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 1 abgebildet.

Man erkennt deutlich, daß im Fall der 15-minütigen Behandlung mit
30 Ultraschall die Resorptionsrate innerhalb der ersten Stunde um den Faktor 40 erhöht ist.

Tabelle 1: Penetration von Buprenorphin aus einem TTS durch Humanhaut mit (Probe A) und ohne (Probe B) anfänglicher Ultraschallbehandlung.

Proben- bezeichnung	Kumulierte Buprenorphinpermeation [in $\mu\text{g}/\text{mm}^2$]		
	nach 75 min	nach 135 min	nach 195 min
Probe A	4,46	7,94	8,48
Probe B	0,173	0,182	0,261

- 5 Der Versuch wurde zweimal wiederholt, wobei dieses Ergebnis, d. h. das gleiche Verhältnis der Resorptionsraten auch bei den entsprechenden Proben 2A und 2B bzw. 3A und 3B gefunden wurde.

10 Als Ergebnis dieser Versuche wurde gezeigt, daß aufgrund der Ultraschallbehandlung in der Anfangsphase nach der Applikation der Buprenorphin enthaltenden Pflaster auf die Haut

1. die Hautdurchdringungsgeschwindigkeit dieses transdermal applizierten pharmazeutischen Wirkstoffs erhöht, und
 2. die lag-time gegenüber dem in der Anfangsphase nicht mit Ultraschall behandelten Pflaster deutlich verkürzt wurde.
- 15

Die Erfindung bezieht sich auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger, anfänglicher Behandlung mittels Ultraschall sowie die
5 nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung, wobei die Wirkung ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform zur Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen. Eine entsprechende Vorrichtung und die Verwendung der dafür geeigneten Arzneistoffe wird beschrieben.

- 5 1. Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in der transdermalen Therapie, welche
 - 10 a) eine Anfangsphase, bei der als Folge einer Ultraschallbehandlung der transdermal applizierbare Wirkstoff eine erhöhte Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, und
 - b) eine nachfolgende Dauerphase, bei der der transdermal applizierbare Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung an und durch die Haut abgegeben wird,
- 15 umfaßt.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein Transdermales Therapeutisches Systems (TTS) darstellt.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine druckempfindliche Haftkleberschicht besitzt.
4. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine poröse Schicht besitzt.
5. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine Hydrogelschicht besitzt.
- 25 6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten erstreckt.
8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt.
- 10 10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt wird.
11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz.
- 15 12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz.
13. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3,0 W/cm² ausgeführt wird.
14. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die transdermale Therapie zur Behandlung von Schmerzen angewandt wird.
15. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
- 25 16. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-

- Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt wird.
- 5
17. Verwendung nach Anspruch 1, wobei zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel eingesetzt wird.
18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wäßriges Kontaktgel ist.
- 10
19. Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, umfassend die Schritte:
- 15
- a) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
- b) Behandlung des auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, und
- c) Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung.
20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster ein Transdermales Therapeutisches System darstellt.
21. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine Schicht mit einem druckempfindlichen Haftkleber enthält.
22. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine poröse Schicht enthält.

23. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine Schicht enthaltend ein Hydrogel enthält.
24. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt.
- 5 25. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten erstreckt.
26. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt.
- 10 27. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt.
28. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt wird.
- 15 29. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
30. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
31. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3 W/cm² ausgeführt wird.
- 25 32. Verfahren nach Anspruch 19, wobei zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschallwellen verbesserndes Mittel auf das auf der Haut haftende Pflaster aufgebracht wird.

33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wäßriges Kontaktgel ist.
34. Verfahren nach Anspruch 19 zur Behandlung von Schmerzen.
35. Verfahren nach Anspruch 34, wobei es sich bei den Schmerzen um chronische und/oder akute Schmerzzustände handelt.
36. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
37. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon, Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt ist.
38. Vorrichtung zur transdermalen Therapie, umfassend
- a) ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und
 - b) eine Schallquelle für Ultraschall.
39. Vorrichtung nach Anspruch 38, weiterhin enthaltend ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung.
40. Vorrichtung nach Anspruch 39, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wäßriges Kontaktgel ist.

applizierbaren Wirkstoffs in einem Verfahren zur transdermalen Therapie, dadurch gekennzeichnet, daß

5

- a) in einer Anfangsphase Ultraschall auf den in Kontakt zur Haut befindlichen Wirkstoff wirkt, und
- b) in einer nachfolgenden Dauerphase die Ultraschallbehandlung des Wirkstoffs abgesetzt wird.